

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 1114/2012
(22) Anmeldetag: 15.10.2012
(43) Veröffentlicht am: 15.05.2014

(51) Int. Cl.: **C07H 15/252** (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2007/139556 A1

(71) Patentanmelder:
Produkem Molekulares Design GmbH
1180 Wien (AT)

(72) Erfinder:
Noe Christian Dipl.Ing.Mag. Dr.
1180 Wien (AT)

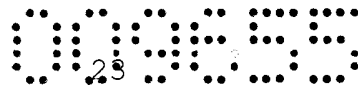
Sonntagbauer Michael Dipl.Ing. (FH)
1140 Wien (AT)

Urban Ernst Mag. Dr.
2380 Perchtoldsdorf (AT)

Queva Sébastien Dipl.Ing. Dr.
95310 Saint Ouen L Aumone (FR)

(54) **Neue Anthracyclinderivate**

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Anthracycline mit veränderten physikochemischen Eigenschaften, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln. Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, dass die strukturellen Veränderungen an der Position 6 des Zuckerteils über ein Sauerstoff- Stickstoff- oder Schwefelatom angebracht sind.



Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Anthracycline mit veränderten physikochemischen Eigenschaften, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln. Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, dass die strukturellen Veränderungen an der Position 6 des Zuckerteils über ein Sauerstoff- Stickstoff- oder Schwefelatom angebracht sind.



Neue Anthracyclin-Derivate

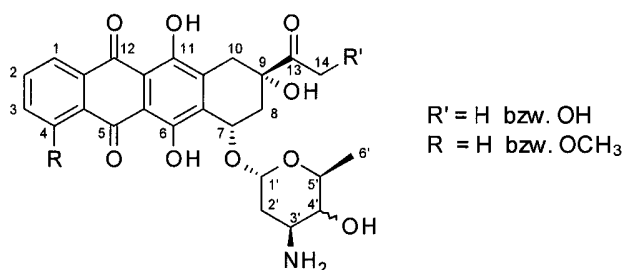
Beschreibung

Anthracycline kommen in großem Umfang bei einem breiten Spektrum von Tumorerkrankungen zum Einsatz. Ihre klinische Anwendung ist jedoch durch dosisabhängige Nebenwirkungen und auftretende Tumoresistenzen stark limitiert. Um diese Problematik zu umgehen werden bisher zwei grundsätzliche Strategien verfolgt.

Einerseits wird durch Techniken des "Drug Targeting" versucht, die Anreicherung bzw. Freisetzung der Wirkstoffe im Tumorgewebe zu erhöhen. Zum Einsatz kommen dabei Prodrugs, wobei die Anthracycline mit Peptiden, Kohlenhydraten, Antikörpern oder synthetischen Polymeren verknüpft werden, und spezielle vor allem liposomale Formulierungen der Arzneistoffe. Beispiele dafür sind in der Literatur ausführlich beschrieben (Krohn K. "Anthracycline Chemistry and Biology II" Topics in current chemistry, 283 (2008), 73-140).

Die zweite Strategie ist das Design neuer Anthracyclinwirkstoffe. Da herkömmliche Anthracycline im Regelfall rein fermentativ gewonnen werden, bleiben die Möglichkeiten chemischer Modifikation begrenzt und beschränken sich auf wenige funktionelle Gruppen. Modifikationen sind außerdem nur an bestimmten Positionen sinnvoll, da die planare Struktur des Moleküls erhalten bleiben muss, um die DNA interkalierende Wirkung zu erzielen. Die am häufigsten für Modifikationen genutzten funktionellen Gruppen sind am Aglycon die Hydroxygruppe an Position 14, die Ketogruppe an Position 13 und am Zuckerteil die 3'-Aminogruppe bzw. die 4'-Hydroxygruppe.

009655



Anthracyclin-Grundstruktur

Beispiele für derartige Modifikationen sind Anthracyclin-Disacharide darunter Sabarubicin welches bereits klinisch getestet wurde (M. Bigioni et al., Antitumour effect of combination treatment with Sabarubicin (MEN 10755) and cis-platin (DDP) in human lung tumour xenograft, Cancer chemotherapy and pharmacology, 62 (2008) 621-629.). Weitere bekannte Beispiele für zuckermodifizierte Anthracycline sind Derivate die eine Morpholino-Struktur enthalten. Der bekannteste Vertreter ist Nemorubicin, welches ebenfalls klinisch getestet wurde (C. Sessa et al., Ongoing phase I and II studies of novel anthracyclines, Cardiovascular toxicology, 7 (2007) 75-79.).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Anthracycline, deren physikochemische Eigenschaften, vor allem Basizität und hydrophiles-lipophiles Gleichgewicht durch gezielte Strukturmodifikationen so verändert werden, dass sich ihre pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Eigenschaften gezielt ändern. Da strukturelle Veränderungen eines Wirkstoffes die Wirkstoff-Rezeptor-Interaktion massiv stören können, ist die Auswahl jener Stelle, an welcher die strukturelle Veränderung erfolgt, von besonderer Bedeutung. Bei den Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden die strukturellen Veränderungen ausschließlich an der Position 6 des Zuckerteils vorgenommen. Diese Position ist in den therapeutisch angewandten Anthracyclinen durch eine Methylgruppe besetzt. Durch Röntgenkristallographische Aufnahmen wurde gezeigt, dass bei den als

Interkalierern wirkenden Anthracyclinen, dieser Zuckerteil in der „minor groove“ der DNA positioniert ist (C.A. Frederick et al., Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin, Biochemistry, 29 (1990) 2538-2549.). Durch die Positionierung des Struktur-modifizierenden Teiles an die Position 6 des Zuckerringes, kann eine Störung der Struktur-Wirkungsinteraktion vermieden werden. Selbst sterisch anspruchsvolle Reste können sich in den Raum um das Molekül herum erstrecken, ohne die Interkalierung zu behindern. Durch die räumliche Nähe zu den sauren Phosphatgruppen der DNA in der „minor groove“ können darüber hinaus basische Reste leicht mit diesen interagieren.

Ein Charakteristikum der Strukturmodifikationen gemäß der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass die Reste, welche die Eigenschaften des Wirkstoffes modulieren, über ein Sauerstoff-Stickstoff- oder Schwefelatom an die Position 6 des Zuckers gebunden sind. Bisher sind in der Literatur lediglich halogenierte Derivate an dieser Position beschrieben, sowie Verbindungen mit einer freien Hydroxy- bzw. Aminogruppe.

F. Arcamone, et al., Stereocontrolled glycosidation of daunomycinone. Synthesis and biological evaluation of 6-hydroxy-L-arabino analogues of antitumor anthracyclines, Journal of Medicinal Chemistry, 19 (1976) 733-734.

K. Nakai, et al., Synthesis and antitumor activity of 5'-demethyl-5'-trifluoromethyl-daunorubicin and -doxorubicin, Carbohydr. Res., 320 (1999) 8-18.

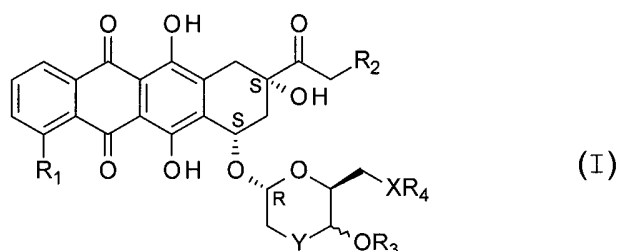
E.F. Fuchs, et al., New daunorubicin analogs. 3-Amino-2,3,6-trideoxy- α - and β -D-arabino- and 3,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosides of daunomycinone, Journal of Antibiotics, 32 (1979) 223-238.

009855

Patent US 6355784 " Methods and compositions for the manufacture of halogenated anthracyclines with increased antitumor activity, other anthracyclines, halogenated sugars, and glycosyl donors", filed June 1999, issued March 2002.

Da eine Methylgruppe, wie bei den Zuckerteilen der therapeutisch eingesetzten Anthracycline, nämlich Acosamin und Daunosamin, nicht mit bekannten synthetischen Methoden funktionalisiert werden kann, sind auch die neuen bisher unbekannten Zucker und ihre Derivate, sowie eine Synthese, die derartige 6'-Modifikation zugänglich macht, Gegenstand der Erfindung.

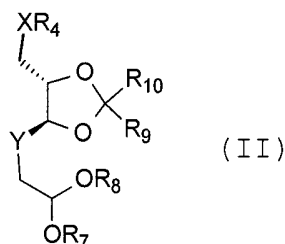
Erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Anthracyclinderivate der allgemeinen Formel (I),



in welcher R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe; R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Hydroxygruppe; R₃ Wasserstoff oder eine geeignete Hydroxyschutzgruppe bedeutet und die gewellte Linie jeweils beide möglichen Konfigurationen von -OR₃ in Bezug zum Grundkörper bedeutet; Y= [C(=O)], C(=N)-OH] oder [CH-OH], [CH-NR₅R₆] in beiden möglichen stereoisomeren Anordnungen bedeutet, wobei R₅ bzw. R₆ gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, oder eine geeignete Aminoschutzgruppe wie sie im Stand der Technik etwa aus "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, Wuts) 4. Auflage, John Wiley&Sons, Inc., Seiten 696 bis 927, bekannt sind, insbesondere eine Trifluoracetylgruppe, unverzweigtes oder verzweigtes Niederalkyl, wobei „Niederalkyl“ eine

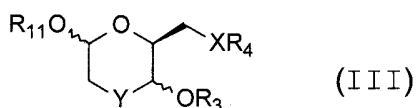
Kohlenstoffanzahl zwischen 1 und 4 bedeutet, oder eine Alkylenkette ($-\text{CH}_2-\text{CZ}_2-\text{CZ}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CZ}_2-\text{CZ}_2-\text{CZ}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CZ}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CZ}_2-\text{CZ}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CZ}_2-\text{O}-\text{CZ}_2-\text{CH}_2-$) wobei Z die Bedeutung von Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy in beliebiger Kombination bedeutet; worin $\text{X} = \text{O}$, NR oder S bedeutet, wobei R Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_4 eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Heteroalkylkette mit einer Kettenlänge von 1 bis 19 Elementen bedeutet, wobei die maximal 6 Heteroatome (O , N , S) beliebig kombinierbar durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Anthracyclinderivate der allgemeinen Formel (I), wobei eine offenkettige Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (II),

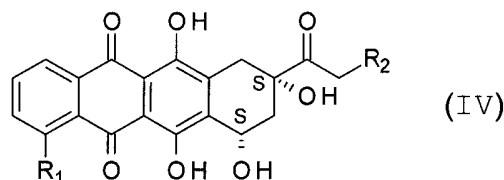


in welcher R_7 und R_8 gleich sind und für Alkyl oder Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen stehen; R_9 und R_{10} für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen stehen; X und Y die in Formel (I) gegebene Bedeutung haben; R_4 Wasserstoff oder eine geeignete Hydroxyschutzgruppe, wie sie im Stand der Technik etwa aus "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, Wuts) 4. Auflage, John Wiley&Sons, Inc., Seiten 16 bis 288, bekannt sind, insbesondere eine Benzoylgruppe, bedeutet, oder die für R_4 in Formel (I) gegebene Bedeutung hat, zu einer Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (III),

009855



in welcher X, Y, und R₄ die in Formel (II) angegebene Bedeutung haben; R₃ und R₁₁ Wasserstoff oder eine für die Glycosylierung bekannte Aktivierungsgruppe [C(=O)PHNO₂, OTFA] bedeutet, und die gewellten Linien jeweils beide möglichen Konfigurationen von -OR₃ und -OR₁₁ in Bezug zum Grundkörper bedeuten, zyklisiert wird, um anschließend mit einem vom Anthrachinon abgeleiteten Aglycon der allgemeinen Formel (IV),



in welcher R₁ und R₂ die in Formel (I) angegebene Bedeutung haben, verknüpft zu werden.

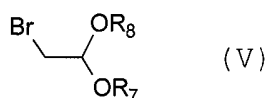
Damit Verbindungen der allgemeinen Formel (II) intramolekular zyklisieren, müssen die Diol- und Aldehyd-Schutzgruppe gespalten werden, dies geschieht unter sauren Bedingungen vorzugsweise mit Trifluoressigsäure. Dabei entsteht ein Gemisch der beiden Anomere an Position 1 der allgemeinen Formel (III), welches nicht weiter aufgetrennt werden muss, da sich beide Anomere für die Glycosylierung eignen. Die nach der Glycosylierung am Zucker noch vorhandenen Schutzgruppen werden unter basischen Bedingungen, bevorzugt mit Natronlauge, abgespalten, um Verbindungen der Allgemeinen Formel (I) zu erhalten.

Die Glycosylierung und die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen, kann nach in der Literatur ausführlich beschriebenen Methoden durchgeführt werden (T. Matsumoto, M. Osaki, K. Yamada, F. Matsuda, S. Terashima, 14-

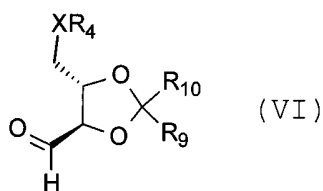
Fluoroanthracyclines. Novel syntheses and antitumor activity, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 36 (1988) 3793-3804); (Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, S. Terashima, Novel glycosidation of 4-demethoxyanthracyclines by the use of trimethylsilyl triflate. Syntheses of optically active 4-demethoxydaunorubicin and 4-demethoxyadriamycin, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 59 (1986) 423-431).

Die offenkettigen Zuckerverbindungen der allgemeinen Formel (II), stellen gemeinsam mit den Verfahren zu ihrer Herstellung einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung dar.

Offenkettige Zuckerverbindungen der allgemeinen Formel (II) können durch Totalsynthese hergestellt werden, wobei vorzugsweise die Addition eines C2-Bausteins der allgemeinen Formel (V),



in welcher R_7 und R_8 die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, mit einem geschützten Derivat der L-Threose (enantiomerenreiner C4-Baustein) der allgemeinen Formel (VI),



in welcher X , R_4 , R_9 und R_{10} die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, angewandt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) in welcher $X = \text{O}$, R_4 Wasserstoff oder eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet und R_9 bzw. R_{10} Methyl ist, sind in der Literatur ausführlich beschrieben (S. Morgenlie, Identification of the products of periodate oxidation



of some mono-O-isopropylidene derivatives of aldoses and alditols by g.l.c.-m.s, Carbohydr. Res., 138 (1985) 329-334); (N. Cohen, B.L. Banner, R.J. Lopresti, Synthesis of optically active leukotriene (SRS-A) intermediates, Tetrahedron Letters, 21 (1980) 4163-4166). Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) bei denen R_4 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat sind jedoch neue Verbindungen.

Die C-C Knüpfung zwischen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) erfolgt bevorzugt durch eine Grignard-Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran.

Das Additionsprodukt der allgemeinen Formel (II), in welcher $[Y = \text{CH-OH}]$ bedeutet, kann anschließend durch bekannte Methoden, wie Oxidation mit Chromverbindungen oder mittels Swern-Oxidation zum Keton $[Y = \text{C(=O)}]$, oxidiert werden.

Die Einführung des Stickstoffs in Position 3 von Ketonen der allgemeinen Formel (II) $[Y = \text{C(=O)}]$ kann nach bekannten Methoden z.B. durch reduktiver Aminierung, vorzugsweise jedoch durch Herstellung eines Oxims $[Y = \text{C(=N)-OH}]$, welches anschließend reduziert wird, durchgeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können für den Fall dass R_4 Wasserstoff oder eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet, wenn nötig entschützt und gemäß der Beschreibung von R_4 in Formel (I), derivatisiert werden, wobei eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Heteroalkylkette nach bekannten Methoden z.B. Finkelstein-Reaktion, vorzugsweise jedoch über eine nukleophile Substitution, wo die einzuführende Kette zuvor mit einer guten Abgangsgruppe wie Tosylat oder Mesylat aktiviert wird, eingeführt wird.

Im Anschluss werden Oxime der allgemeinen Formel II $[Y = \text{C(=N)-OH}]$, reduziert, wobei bekannte Methoden zum Einsatz kommen

009655

können, bevorzugt ein komplexes Hydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol oder THF, wobei Amine der allgemeinen Formel II $[Y = \text{CH-NH}_2]$ entstehen, die an dieser Stelle gegebenenfalls weiter derivatisiert oder geschützt $[Y = \text{CH-NR}_5\text{NR}_6]$ werden, wobei R_5 und R_6 die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Die vorliegende Erfindung wird nun anhand nachfolgender Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

N-[(2S,3S,4S)-3,6-dihydroxy-2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]tetrahydropyran-4-yl]-2,2,2-trifluoro-acetamide; Formel (III); $R_3 = R_{11} = H$; $R_4 = [(-CH_2-CH_2-O)_5-CH_3]$; $X = O$; $Y = [CH-NR_5NR_6]$, $R_5 = H$, $R_6 = [C(=O)CF_3]$

Zu einer Lösung von 8,9 g (17.2 mmol) N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethyl]-2,2,2-trifluoro-acetamide (II) in THF/H₂O (4:1) werden 43 ml (0.56 mol) Trifluoressigsäure zugetropft. Anschließend wird bei 60°C für 30 min gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser geleert und 87 g (1.03 mol) festes NaHCO₃ zugesetzt, bis pH 6-7 erreicht ist. Das Reaktionsgemisch wird anschließend filtriert und mit 3x mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel DCM/MeOH 100:3-> 100:5-> 10:1, v/v) Es werden 2,1 g (27%) farbloses Öl isoliert. Das Anomerenverhältnis beträgt $\alpha:\beta = 76:24$.

¹H NMR (α), (500 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 7,09 (m, 1H, NH); 5,41 (m, 1H, H-1); 4,47 (m, 1H, H-3); 4,18 (m, 1H, H-5); 3,92 (m, 1H, H-4); 3,79-3,69 (m, 2H, H-6/1, H-6/2) 3,62 (m, 18H, CH₂O); 3,55 (m, 2H, MeOCH₂); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,00-1,91 (m, 1H, H-2/1); 1,87-1,84 (m, 1H, H-2/2)

¹H NMR (β), (500 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 7,29 (m, 1H, NH); 5,18 (m, 1H, H-1); 4,16-4,06 (m, 1H, H-3); 3,82 (m, 1H, H-4); 3,79-3,69 (m, 2H, H-6/1, H-6/2); 3,62 (m, 19H, CH₂O, H-5); 3,55 (m, 2H, CH₂O); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,04-2,00 (m, 1H, H-2/1); 1,80-1,74 (m, 1H, H-2/2)

Beispiel 2:

[(4S,5S,6S)-6-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-5-(4-nitrobenzoyl)oxy-4-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]tetrahydropyran-2-yl] 4-nitrobenzoate;
 Formel (III); $R_3 = R_{11} = [C(=O)PhNO_2]$; $R_4 = [(-CH_2-CH_2-O)_5-CH_3]$; $X = O$;
 $Y = [CH-NR_5NR_6]$, $R_5 = H$, $R_6 = [C(=O)CF_3]$

Zu einer Lösung von 1,67g (3.38 mmol) N-[(3S,4S,6S)-3,6-dihydroxy-2-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]tetrahydropyran-4-yl]-2,2,2-trifluoro-acetamide (II) in Pyridin wird unter Inertgas auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 1,75 g (9.43 mmol) p-Nitrobenzoylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch innerhalb 12 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit H₂O gequencht und anschließend werden alle Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und einmal H₂O, dreimal mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel Ethylacetat/Petrolether 1:1→ 3:2→ 2:1, v/v) Es werden 1,94 g (72%) als weißes Schaumharz erhalten. Das Anomerenverhältnis beträgt $\alpha:\beta = 76:24$.

¹H NMR (α), (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8,30 (m, 8H, Ar); 6,88 (d, 1H, J = 6.56 Hz, NH); 6,67 (m, 1H, H-1); 5,76 (m, 1H, H-4); 4,80 (m, 1H, H-5); 4,46 (m, 1H, H-3); 3,63-3,46 (m, 22H, H-6/1, H-6/2, CH₂O) 3,34 (s, 3H, OMe); 2,39-2,33 (m, 2H, H-2/1, H-2/2)

¹H NMR (β), (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8,28 (m, 8H, Ar); 6,90 (m, 1H, NH); 6,15 (m, 1H, H-1); 5,64 (m, 1H, H-4); 4,51 (m, 1H, H-5); 4,18 (m, 1H, H-3); 3,69-3,52 (m, 22H, H-6/1, H-6/2, CH₂O) 3,34 (s, 3H, OMe); 2,44-2,17 (m, 2H, H-2/1, H-2/2)

Beispiel 3:

[(2S,3S,4S,6R)-6-[[[(1S,3S)-3-acetyl-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-2,4-dihydro-1H-tetracen-1-yl]oxy]-2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-4-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]tetrahydropyran-3-yl]] 4-nitrobenzoate; Formel (I); $R_1 = \text{OMe}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = [\text{C}(=\text{O})\text{PHNO}_2]$; $R_4 = [(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_5-\text{CH}_3]$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{CH}-\text{NR}_5\text{R}_6]$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = [\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3]$

Zu einer Lösung von 225 mg (0.28 mmol) [(4S,5S,6S)-6-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-5-(4-nitrobenzoyl)oxy-4-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]tetrahydropyran-2-yl]] 4-nitrobenzoate, (III), in 15 ml Dichlormethan und 12 ml Et₂O werden 1,1g Molsieb-4A zugesetzt. Unter Inertgas werden 129 mg (0.58 mmol) Trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate bei -40°C zugetropft und 1h bei 0°C gerührt, auf -20°C abgekühlt und 56 mg (0.14 mmol) (7S,9S)-9-acetyl-6,7,9,11-tetrahydroxy-4-methoxy-8,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione, (IV), gelöst in 9 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 6h bei -10°C bis -15°C gerührt. Dem Reaktionsgemisch werden gesättigte NaHCO₃-Lösung und Dichlormethan zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel DCM/MeOH 100:1-> 100:2-> 100:4, v/v). Es werden 118 mg (82%) orange-roter Feststoff erhalten.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13,93 (s, 1H, OH-6); 13,15 (s, 1H, OH-11); 8,30-8,23 (m, 4H, Ar); 7,90 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1); 7,76-7,72 (m, 1H, H-2); 7,35 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H-3); 6,72 (m, 1H, NH); 5,69 (m, 1H, H-1'); 5,62 (m, 1H, H-4'); 5,20 (m, 1H, H-7); 4,56-4,53 (m, 1H, H-5'); 4,48-4,40 (m, 1H, H-3'); 4,04 (s, 3H, ArOMe); 3,68-3,45 (m, 22H, CH₂O, H-6); 3,33 (s, 3H, OMe); 3,12 (m, 1H, H-10/1); 2,88 (m, 1H, H-10/2); 2,57 (m, 1H, H-8/1); 2,43 (s, 3H, H-14); 2,18-2,02 (m, 3H, H-8/2, H-2')

Beispiel 4:

N-[(2S,3S,4S,6R)-6-[[[(1S,3S)-3-acetyl-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-2,4-dihydro-1H-tetracen-1-yl]oxy]-3-hydroxy-2-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]tetrahydropyran-4-yl]-2,2,2-trifluoro-acetamide;
Formel (I); $R_1 = \text{OMe}$; $R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = [(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_5-\text{CH}_3]$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{CH}-\text{NR}_5\text{R}_6]$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = [\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3]$

Eine Lösung von 99mg (0.1 mmol) [(2S,3S,4S,6R)-6-[[[(1S,3S)-3-acetyl-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-2,4-dihydro-1H-tetracen-1-yl]oxy]-2-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-4-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]tetrahydropyran-3-yl] 4-nitrobenzoate, (I), in 52,1 ml Methanol und 0,1 ml Dichlormethan wird auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 1,3 ml 0.1 N NaOH zugetropft und für 30 min bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Eisessig neutralisiert und Ethylacetat und gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel DCM/MeOH 100:4, v/v). Es werden 75,9 mg (89%) orange-roter Feststoff erhalten.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,94 (s, 1H, OH-6); 13,23 (s, 1H, OH-11); 7,99 (d, 1H, $J = 7.55$ Hz, H-1); 7,75 (t, 1H, $J = 8.02$ Hz H-2); 7,36 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3); 7,10 (m, 1H, NH); 5,56 (m, 1H, H-1'); 5,25 (m, 1H, H-7); 4,22-4,14 (m, 1H, H-3'); 4,14-4,11 (m, 1H, H-5'); 4,05 (s, 3H, ArOMe); 3,98 (m, 1H, H-4'); 3,87-3,71 (m, 2H, H-6/1, H-6/2); 3,69-3,53 (m, 20H, CH_2O); 3,35 (s, 3H, OMe); 3,27-3,17 (m, 1H, H-10/1); 2,87-2,84 (m, 1H, H-10/2); 2,39 (s, 3H, H-14); 2,37-2,34 (m, 1H, H-8/1); 2,12-2,01 (m, 2H, H-8/2, H-2'/1); 1,86-1,83 (m, 1H, H-2'/2)

Beispiel 5:

(7S,9S)-9-acetyl-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hydroxy-6-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]tetrahydropyran-2-yl]oxy-6,9,11-trihydroxy-4-methoxy-8,10-dihydro-7H-tetracene-5,12-dione; Formel (I); $R_1 = \text{OMe}$; $R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = [(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_5-\text{CH}_3]$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{CH}-\text{NH}_2]$

Eine Lösung von 60mg (0.07 mmol) N-[(2S,3S,4S,6R)-6-[[[(1S,3S)-3-acetyl-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-2,4-dihydro-1H-tetracen-1-yl]oxy]-3-hydroxy-2-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]tetrahydropyran-4-yl]-2,2,2-trifluoro-acetamide, (I), in 12,5 ml 1 N NaOH wird bei Raumtemperatur 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 12,5 ml 1N HCL neutralisiert und so lange mit Dichlormethan extrahiert bis die Extrakte keine orange Farbe mehr aufweisen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel DCM/MeOH 10:1-> 10:2, v/v). Es werden 13 mg (24%) orange-roter Feststoff erhalten.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,81 (s, 1H, OH-6); 13,12 (s, 1H, OH-11); 7,85 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-1); 7,67 (t, 1H, $J = 7,57$ Hz, H-2); 7,36 (m, 1H, H-3); 5,52 (m, 1H, H-1'); 5,00 (m, 1H, H-7); 4,27 (m, 1H, H-4'); 4,19 (m, 1H, H-5'); 3,95 (s, 3H, ArOMe); 3,91-3,50 (m, 23H, H-3', H-6', CH_2O); 3,33 (s, 3H, OMe); 3,13-3,10 (m, 1H, H-10/1); 2,81-2,77 (m, 1H, H-10/2); 2,38 (s, 3H, H-14); 2,35 (m, 1H, H-8/1); 2,18-2,00 (m, 3H, H-2', H-8/2)

Beispiel 6:

[(4S,5S)-5-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-hydroxy-ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate; Formel (II); $R_7 = R_8 = \text{CH}_2$; $R_9 = R_{10} = \text{CH}_3$; $R_4 = [\text{C}(=\text{O})\text{Ph}]$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{CH}-\text{OH}]$

Eine Lösung von 4,20 g (0,17 mol) Magnesiumspäne und 2 mg (0.015 mmol) elementarem Iod in 200 ml THF wird unter Argon für 10 min zum Sieden erhitzt. Anschließend werden 26 g (0.15 mol) 2-Bromomethyl-1,3-Dioxolane (V) zugetropft, bis das Anspringen der Reaktion erkennbar wird. Das restliche 2-Bromomethyl-1,3-Dioxolane (V) wird im Anschluss so zu dosiert, dass das Reaktionsgemisch gelinde siedet. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei 80 °C für 2h gerührt. Im Anschluss werden 20 g (0,08 mol) [(4S,5R)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate (VI), gelöst in 30ml THF, zum Reaktionsgemisch zugetropft und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch werden 200 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung und 200 ml Eis zugesetzt und für 5 min. gerührt. Anschließend werden 300 ml Ethylacetat zugesetzt, Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 25 g (92%) gelbes Öl (Mischung der Diastereomere 51:49 an 3') erhalten.

^1H NMR (Diastereomer 1), (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,06(m, 2H, Ar); 7,56 (m, 1H, Ar); 7,44 (m, 2H, Ar); 5,09 (m, 1H, H-1); 4,66 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H, H-6/1); 4,39 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H, H-6/2); 4,31 (m, 1H, H-5); 4,08-3,80 (m, 6H, H-4, H-3, 2x OCH_2); 2,18-2,14 (m, 1H, H-2/1); 1,90-1,81 (m, 1H, H-2/2); 1,42 (s, 3H, MeC); 1,41 (s, 3H, MeC)

^1H NMR (Diastereomer 2), (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,06(m, 2H, Ar); 7,56 (m, 1H, Ar); 7,44 (m, 2H, Ar); 5,09 (m, 1H, H-1); 4,55 (m, 1H, H-6/1); 4,48-4,31 (m, 2H, H-6/2, H-5); 4,08-3,80 (m, 6H, H-

4, H-3, 2x OCH₂); 2,03-1,92 (m, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,45 (s, 3H, MeC); 1,44 (s, 3H, MeC)

Beispiel 7:

2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanol; Formel (II); R₇= R₈= CH₂; R₉= R₁₀= CH₃; R₄= [(-CH₂-CH₂-O)₅-CH₃]; X= O; Y= [CH-OH]

Eine Lösung von 0,16 g (6.6 mmol) Magnesiumspäne und einer katalytischen Menge an elementarem Iod in 8 ml THF wird unter Argon für 10 min zum Sieden erhitzt. Anschließend werden 1 g (5.99 mmol) 2-Bromomethyl-1,3-Dioxolane (V) zugetropft, bis das Anspringen der Reaktion durch Auftreten einer Trübung und durch Wärmeentwicklung erkennbar wird. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei 80 °C für 2h gerührt. Von dieser Lösung werden 2 ml entnommen und zu 0,35 g (0.88 mmol) (4R,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy) ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (VI), gelöst in 1,5 ml THF, zugetropft. Anschließend wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch werden gesättigte NH₄Cl-Lösung und Eis zugesetzt und für 5 min. gerührt. Anschließend wird Dichlormethan zugesetzt, Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 0,344 g (80%) gelbes Öl (Mischung der Diastereomere 36:64 an 3') erhalten.

¹H NMR (Diastereomer 1), (500MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 5,06 (m, 1H, H-1); 4,08 (m, 1H, H-5); 4,02-3,80 (m, 5H, H-3, 2x OCH₂); 3,69-3,61 (m, 21H, H-4, H-6, CH₂O) 3,52 (m, 2H, MeOCH₂); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,08-2,04 (m, 1H, H-2/1); 1,83-1,77 (m, 1H, H-2/2); 1,36 (s, 3H, MeC); 1,35 (s, 3H, MeC)

^1H NMR (Diastereomer 2), (500MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 5,06$ (m, 1H, H-1); 4,14 (m, 1H, H-5); 4,02-3,80 (m, 5H, H-3, 2x OCH_2); 3,78 (m, 1H, H-4); 3,69-3,61 (m, 20H, H-6, CH_2O) 3,52 (m, 2H, MeOCH_2); 3,35 (s, 3H, OMe); 1,95-1,86 (m, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,39 (s, 3H, MeC); 1,38 (s, 3H, MeC)

Beispiel 8:

[(4S,5R)-5-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate; Formel (II); $\text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{CH}_2$; $\text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{CH}_3$; $\text{R}_4 = [\text{C}(=\text{O})\text{Ph}]$; $\text{X} = \text{O}$; $\text{Y} = [\text{C}(=\text{O})]$

Eine Lösung von 22,7 ml (0.31 mol) DMSO und 10 ml Dichlormethan wird auf -70°C abgekühlt und unter Inertgas langsam 18,53 g (0,14 mol) Oxalyldichlorid zugetropft, so dass die Temperatur -60°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird bei -70°C für 50 Minuten gerührt. Anschließend werden 34,22 g (0.1 mol) [(4S,5S)-5-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-hydroxy-ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate (II) gelöst in 20 ml Dichlormethan zugetropft, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Temperatur -60°C nicht übersteigt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 50 min bei -70°C gerührt. Danach werden 79,84 g (0.73 mol) Triethylamin zugetropft und weitere 30 min bei -70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 250 ml H_2O und 200 ml Dichlormethan zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase einmal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 100 ml Schwefelsäure (0,1 % in H_2O), einmal mit 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung (und einmal mit 100 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 33,73 g (99%) farbloses Öl erhalten.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8,02$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar); 7,53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar); 7,41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar); 5,30 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1); 4,62 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H, H-6/1); 4,37 (m, 3H, H-4, H-5, H-6/2); 3,94 (m, 2H, OCH_2); 3,83 (m, 2H, OCH_2); 3,04 (d, $J = 5.3$, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,44 (s, 3H, MeC); 1,41 (s, 3H, MeC)

Beispiel 9:

[(4S,5S)-5-[(E)-C-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-hydroxy-carbonimidoyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate;
Formel (II); $\text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{CH}_2$; $\text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{CH}_3$; $\text{R}_4 = [\text{C}(=\text{O})\text{Ph}]$; $\text{X} = \text{O}$; $\text{Y} = [\text{C}(=\text{N})-\text{OH}]$

Zu einer Lösung von 24,52 g (0.07 mol) [(4S,5R)-5-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)acetyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate (II) in 80 ml a Pyridin, werden 31,58 g (0.45 mol) Hydroxylaminhydrochlorid ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) zugesetzt. Anschließend wird für 13h bei 55°C unter Inertgas gerührt. Das Pyridin wird mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand anschließend im Hochvakuum getrocknet. Danach werden 250 ml H_2O und 250 ml Ethylacetat zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird viermal mit Ethylacetat (4x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 24,24 g (94%) gelbes Öl erhalten.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8,05$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar); 7,56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar); 7,43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar); 5,31 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1); 4,58 (m, 3H, H-4, H-5, H-6/1); 4,40 (m, 1H, H-6/2); 3,98 (m, 2H, OCH_2); 3,84 (m, 2H, OCH_2); 2,78 (m, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,46 (s, 6H, Me_2C)

Beispiel 10:

2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanone oxime; Formel (II); $R_7 = R_8 = \text{CH}_2$; $R_9 = R_{10} = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{C}(=\text{N})-\text{OH}]$

Zu einer Lösung von 14,0 g (38.3 mmol) [(4S,5S)-5-[(E)-C-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-hydroxy-carbonimidoyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl benzoate (II) in 300 ml THF/H₂O (1:1) werden 28ml 2N NaOH (57.5 mmol) zugetropft und für 18 h bei 60°C gerührt. Nach dem abkühlen auf Raumtemperatur werden 200 ml MTBE zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 9,31 g (81%) gelbes Öl erhalten.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 9,07 (s, 1H, OH); 5,35 (t, J = 5.3 Hz, 1H, H-1); 4,45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-4,); 4,27 (m, 1H, H-5); 3,97 (m, 2H, OCH₂); 3,78 (m, 3H, OCH₂, H-6); 3,09 (s, 1H, OH); 2,74 (m, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,43 (s, 6H, Me₂C)

Beispiel 11:

2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanone oxime; Formel (II); $R_7 = R_8 = \text{CH}_2$; $R_9 = R_{10} = \text{CH}_3$; $R_4 = [(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_5-\text{CH}_3]$; $X = \text{O}$; $Y = [\text{C}(=\text{N})-\text{OH}]$

Zu einer Lösung von 7.8 g (29.9 mmol) 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanone oxime (II) in 150 ml THF werden 2,26 g Natriumhydrid (95%) (89.8 mmol) portionsweise zugesetzt und 1,5h unter Inertgas bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 24.3 g (60 mmol) 2-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]

ethyl4-methylbenzenesulfonate gelöst in 50 ml THF zugetropft und für weitere 5h bei 60°C gerührt. Die Reaktion wird im Anschluss mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Danach werden 300 ml DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel Toluol/Aceton 2:1-> 1:1, v/v). Es werden 12,4 g (84%) gelbes Öl erhalten.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ(ppm)= 5,32 (t, J= 5.3 Hz, 1H, H-1); 4,38 (m, 1H, H-5); 4,28 (d, J= 8.2 Hz, 1H, H-4,); 3,95 (m, 2H, OCH₂); 3,82 (m, 2H, OCH₂); 3,64 (m, 18H, CH₂O); 3,52 (m, 4H, H-6, MeOCH₂); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,73 (d, J= 5.7 Hz, 2H, H-2/1, H-2/2); 1,42 (s, 3H, MeC); 1,40 (s, 3H, MeC)

Beispiel 12:

(1S)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamine; Formel (II); R₇= R₈= CH₂; R₉= R₁₀= CH₃; R₄= [(-CH₂-CH₂-O)₅-CH₃]; X= O; Y= [CH-NH₂]

Eine Lösung von 12,4 g (25 mmol) 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanone oxime (II) in 125 ml THF wird unter Intergas auf 0°C abgekühlt. Anschließen werden 3,1 g (82.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) unter Rühren langsam zugesetzt. Anschließend wird 4h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit NaOH-Lösung (5M) gequencht, 100 ml EtOAc zugesetzt und für 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Anschluss filtriert und die Phasen getrennt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 9,8 g (81%) gelbes Öl (Mischung der Diastereomere 57:43 an 3') erhalten.

^1H NMR, (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 5,01 (t, J = 4.73 Hz, 1H, H-1); 4,20-3,77 (m, 7H, , H-4, H-5, H-6, 2x OCH_2); 3,64 (m, 18H, CH_2O); 3,53 (m, 2H, MeOCH_2); 3,35 (s, 3H, OMe); 3,19-3,00 (m, 1H, H-3); 2,24-1,56 (m, 2H, H-2); 1,38 (s, 3H, MeC); 1,37 (s, 3H, MeC)

Beispiel 13:

N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethyl]-2,2,2-trifluoro-acetamide; Formel (II); $\text{R}_7 = \text{R}_8 = \text{CH}_2$; $\text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{CH}_3$; $\text{R}_4 = [(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_5-\text{CH}_3]$; X = O; Y = $[\text{CH}-\text{NR}_5\text{NR}_6]$, $\text{R}_5 = \text{H}$, $\text{R}_6 = [\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3]$

Zu einer Lösung von 9,8 g (20,3 mmol) (1S)-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-[(4S,5S)-5-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxymethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamine (II) in 196 ml DCM und 9,6 ml Pyridin werden 0,05 g (0.4 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf -17°C abgekühlt und 6,41 g (30.5 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Im Anschluss wird innerhalb von 4h unter rühren auf Raumtemperatur erwärmt, alle Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel Petrolether/Aceton 2:1, v/v). Es werden 9,5 g (80%) gelbes Öl (Mischung der Diastereomere 57:43 an 3') erhalten.

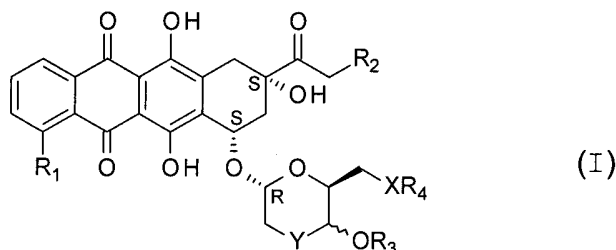
000055

^1H NMR (Diastereomer 1), (500 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 7,65 (d, J = 8.85 Hz, 1H, NH); 4,99 (t, J = 4.6 Hz, 1H, H-1); 4,30 (m, 1H, H-3); 3,92 (m, 7H, , H-4, H-5, H-6, 2x OCH_2); 3,62 (m, 18H, CH_2O); 3,52 (m, 2H, MeOCH_2); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,04 (m, 2H, H-2); 1,38 (s, 3H, MeC); 1,37 (s, 3H, MeC)

^1H NMR (Diastereomer 2), (500 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 6,95 (d, J = 9.15 Hz, 1H, NH); 4,96 (t, J = 4.4 Hz, 1H, H-1); 4,40 (m, 1H, H-3); 3,92 (m, 7H, , H-4, H-5, H-6, 2x OCH_2); 3,62 (m, 18H, CH_2O); 3,52 (m, 2H, MeOCH_2); 3,35 (s, 3H, OMe); 2,04 (m, 2H, H-2); 1,38 (s, 3H, MeC); 1,1,37 (s, 3H, MeC)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe; R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Hydroxygruppe ist; R₃ Wasserstoff oder eine geeignete Hydroxyschutzgruppe ist und die gewellte Linie jeweils beide möglichen Konfigurationen von -OR₃ in Bezug zum Grundkörper bedeutet; Y= [C(=O)], [C(=N)-OH] oder [CH-OH], [CH-NR₅R₆] in beiden möglichen stereoisomeren Anordnungen bedeutet, wobei R₅ bzw. R₆ gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, oder eine geeignete Aminoschutzgruppe wie sie im Stand der Technik etwa aus "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, Wuts) 4. Auflage, John Wiley&Sons, Inc., Seiten 696 bis 927, bekannt sind, insbesondere eine Trifluoracetyl stehen, unverzweigtes oder verzweigtes Niederalkyl, wobei „Niederalkyl“ eine Kohlenstoffanzahl zwischen 1 und 4 bedeutet, oder eine Alkylenkette (-CH₂-CZ₂-CZ₂-CH₂-, -CH₂-CZ₂-CZ₂-CZ₂-CH₂-, -CH₂-O-CZ₂-CH₂-, -CH₂-O-CZ₂-CZ₂-CH₂-, -CH₂-CZ₂-O-CZ₂-CH₂-) wobei Z die Bedeutung von Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkoxy in beliebiger Kombination bedeutet; worin X= O, NR oder S bedeutet; wobei R Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R₄ eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Heteroalkylkette mit einer Kettenlänge von 1 bis 19 Elementen bedeutet, wobei die

maximal 6 Heteroatome (O, N, S) beliebig kombinierbar durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind.

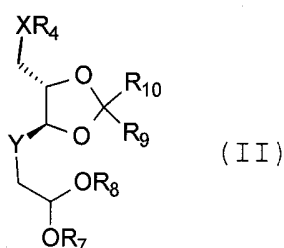
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher X = O bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher X = NR bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher X = S bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

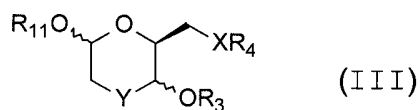
5. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in welcher R_4 mindestens eine Ethylenglykoleinheit ($-O-CH_2-CH_2-O-$) enthält.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine offenkettige Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (II),

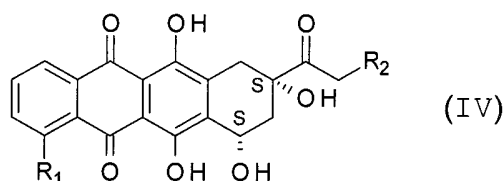


in welcher R_7 und R_8 gleich sind und für Alkyl oder Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen stehen; R_9 und R_{10} für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen stehen; X und Y die in Formel (I) gegebene Bedeutung haben; R_4 Wasserstoff oder eine geeignete Hydroxyschutzgruppe wie sie im Stand der Technik etwa aus "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, Wuts) 4. Auflage, John Wiley&Sons, Inc., Seiten 16 bis 288, bekannt sind, insbesondere eine Benzoylgruppe

bedeutet, oder die für R_4 in Formel (I) gegebene Bedeutung hat, zu einer Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (III),

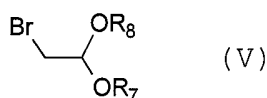


in welcher X, Y und R_4 die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, R_3 und R_{11} eine für die Glycosylierung bekannte Aktivierungsgruppe [$C(=O)PHNO_2$, OTFA] darstellen und die gewellten Linien jeweils beide möglichen Konfigurationen von $-OR_3$ und $-OR_{11}$ in Bezug auf den Grundkörper bedeuten, zyklisiert wird und mit einem vom Anthrachinon abgeleiteten Aglycon der allgemeinen Formel (IV),

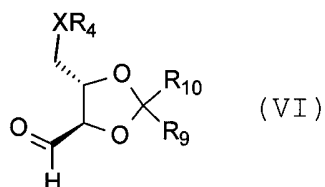


in welcher R_1 und R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion gebracht wird und anschließend die am Zucker noch vorhandenen Schutzgruppen unter basischen Bedingungen, bevorzugt mit Natronlauge abgespalten werden, um Verbindungen der Allgemeinen Formel (I) zu erhalten.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zu zyklisierende Verbindung der allgemeinen Formel (II) dadurch hergestellt wird, dass ein C2-Baustein der allgemeinen Formel (V),



in welcher R_7 und R_8 die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, mit einem geschützten Derivat der L-Threose (enantiomerenreiner C4-Baustein) der allgemeinen Formel (VI),



in welcher X , R_4 , R_9 und R_{10} die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, nach bekannten Methoden verknüpft wird,

wobei die C-C Knüpfung mittels Grignard-Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bevorzugt wird und das daraus resultierende Additionsprodukt der allgemeinen Formel (II) in welcher $[Y = CH-OH]$ bedeutet, kann anschließend durch bekannte Verfahren wie Oxidation mit Chromverbindungen, vorzugsweise jedoch mittels Swern-Oxidation zum Keton $[Y = C(=O)]$ der allgemeinen Formel (II), oxidiert werden,

um anschließend nach bekannten Methoden z.B. durch reduktive Aminierung den Stickstoff an Position 3 einzuführen, vorzugsweise jedoch durch Herstellung eines Oxims $[Y = C(=N)-OH]$ der allgemeinen Formel (II), welches in Folge reduziert wird,

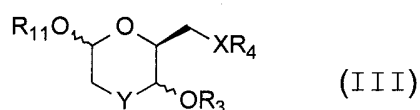
jedoch zuvor für den Fall dass R_4 Wasserstoff oder eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet, wenn nötig entschützt und gemäß der Beschreibung für R_4 in Formel (I), derivatisiert werden kann, wobei die Einführung einer unverzweigten oder verzweigten Alkyl- oder Heteroalkylkette an X nach bekannten Methoden z.B.

Finkelstein-Reaktion, vorzugsweise jedoch über eine nukleophile Substitution, wo die einzuführende Kette zuvor mit einer guten Abgangsgruppen wie Tosylat oder Mesylat aktiviert wird, erfolgt,

und anschließend Oxime der allgemeinen Formel (II) $[Y = C(=N)-OH]$ reduziert werden, wobei bekannte Methoden zum Einsatz kommen

können, bevorzugt ein komplexes Hydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol oder THF, wobei Amine der allgemeinen Formel (II) $[Y = CH-NH_2]$ entstehen, die an dieser Stelle gegebenenfalls weiter derivatisiert oder geschützt $[Y = CH-NR_5R_6]$ werden, wobei R_5 und R_6 die in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

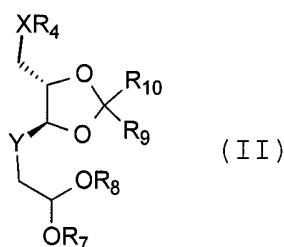


worin X, Y und R_4 die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben und R_6 und R_{11} Wasserstoff oder eine für die Glycosylierung bekannte Aktivierungsgruppe $[OC(=O)PHNO_2, OTFA]$ darstellt und die gewellten Linien jeweils beide möglichen Konfigurationen von $-OR_3$ und $-OR_{11}$ in Bezug auf den Grundkörper bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 und R_{11} jeweils Wasserstoff bedeutet, $Y = [CH-NR_5R_6]$ bedeutet, wobei R_5 Wasserstoff und R_6 TFA bedeutet, $X = O$ bedeutet und R_4 mindestens eine Ethylenglykoleinheit $(-O-CH_2-CH_2-O-)$ enthält.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 und R_{11} jeweils p-Nitrobenzoyl bedeutet.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher R_7 und R_8 gleich sind und für Alkyl oder Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen stehen; R_9 und R_{10} eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-

Atomen; X und Y die in Formel (I) gegebene Bedeutung haben; R₄ Wasserstoff oder eine geeignete Hydroxyschutzgruppe wie sie im Stand der Technik etwa aus "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene, Wuts) 4. Auflage, John Wiley&Sons, Inc., Seiten 16 bis 288, bekannt sind, insbesondere eine Benzoylgruppe bedeutet, oder die die in Formel (I) gegebene Bedeutung hat.

12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I alleine oder in Kombination mit andere Wirkstoffen in Arzneimitteln.

13. Die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel III als Strukturelement in Arzneistoffen.

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
C07H 15/252 (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
C07H 15/252 (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
C07H

Konsultierte Online-Datenbank:
EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **15.10.2012** eingereichten Ansprüchen **1–13** erstellt.

Kategorie ^{*)}	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	WO 2007139556 A1 (REATA DISCOVERY INC [US], MEYER COLIN [US]) 06. Dezember 2007 (06.12.2007) Verbindungen der allgemeinen Formel aus Anspruch 1	1–13

Datum der Beendigung der Recherche:
23.04.2013

Seite 1 von 1

Prüfer(in):
MÜLLER-HIEL Renate

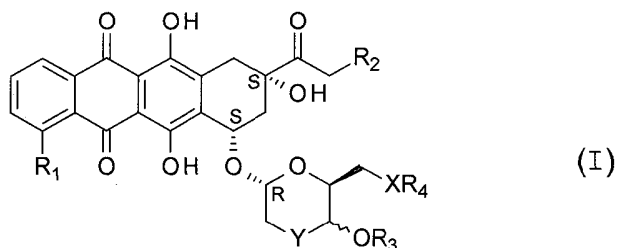
^{*)} Kategorien der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

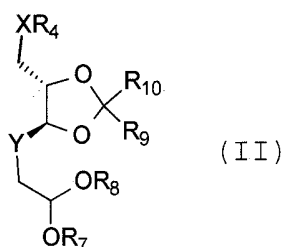


in welcher R_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxy-Gruppe; R_2 ein Wasserstoffatom oder ein Hydroxygruppe ist; R_3 Wasserstoff, Trifluoracetyl ($C(=O)CF_3$) oder *p*-Nitrobenzoyl ($C(=O)PhNO_2$) ist und die gewellte Linie jeweils beide möglichen Konfigurationen von $-OR_3$ in Bezug zum Grundkörper bedeutet; $Y = [C(=O)]$, $[C(=N)-OH]$ oder $[CH-OH]$, $[CH-NR_5R_6]$ in beiden möglichen stereoisomeren Anordnungen bedeutet, wobei R_5 bzw. R_6 gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine Trifluoracetylgruppe (TFA) stehen; worin $X = O$, NR oder S bedeutet; wobei R Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_4 eine unverzweigte oder verzweigte Alkyl- oder Heteroalkylkette mit einer Kettenlänge von 1 bis 19 Elementen bedeutet, wobei die maximal 6 Heteroatome (O , N , S) beliebig kombinierbar durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind.

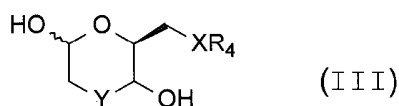
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher $X = O$ bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher $X = NR$ bedeutet und R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher X= S bedeutet und R₁, R₂, R₃, R₄ und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.
5. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in welcher R₄ mindestens eine Ethylenglykoleinheit (-O-CH₂-CH₂-O-) enthält.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine offenkettige Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (II),

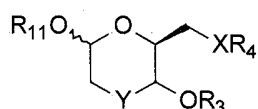


in welcher R₇ und R₈ gleich sind und für Alkyl oder Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen stehen; R₉ und R₁₀ für eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen stehen; X, Y und R₄ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, durch Spaltung der Diol und Aldehyd-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Tetrahydrofuran/Wasser als Lösungsmittel bei 60°C, zu einer Pyranose der allgemeinen Formel (III),



in welcher X, Y und R₄ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird, die in weiterer Folge mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin bei 0°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa) bzw. mit Trifluoressigsäureanhydrid in Diethylether bei 0°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIb),

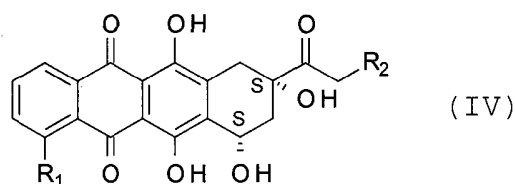
03995



(IIIa): R₃, R₁₁ = C(=O)PhNO₂

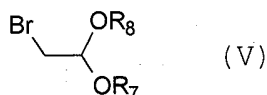
(IIIb): R₃, R₁₁ = TFA

in welchen X, Y und R₄ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben geschützt bzw. aktiviert wird und im Anschluss entweder (IIIa) oder (IIIb) mit einem vom Anthrachinon abgeleiteten Aglycon der allgemeinen Formel (IV),



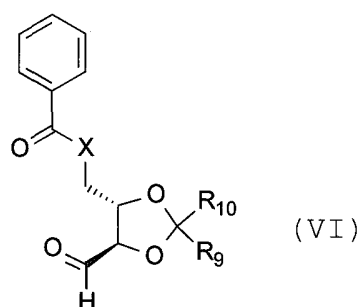
in welcher R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mithilfe von Trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (TMSOTf) in einer Mischung aus Dichlormethan/Diethylether bei -10°C bis -15°C glycosyliert wird und anschließend die am Zucker noch vorhandenen Schutzgruppen [TFA, C(=O)PhNO₂,] unter basischen Bedingungen mit Natronlauge bei Raumtemperatur abgespalten werden um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu erhalten.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (II) dadurch hergestellt werden, dass ein C2-Baustein der allgemeinen Formel (V),

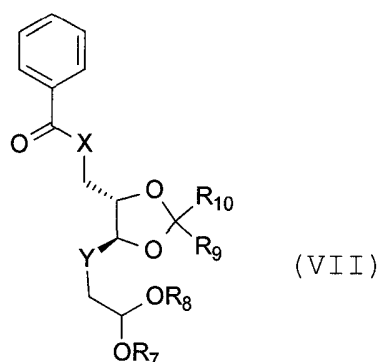


in welcher R₇ und R₈ die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, mit einem geschützten Derivat der L-Threose (enantiomerenreiner C4-Baustein) der allgemeinen Formel (VI),

005995



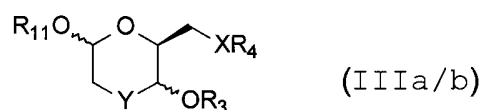
in welcher X, R₉, R₁₀ die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben, mittels Grignard-Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Methyl tert-butyl ether oder Diethylether) bei Raumtemperatur gekoppelt wird und das daraus resultierende Additionsprodukt der allgemeinen Formel (VII)



in welcher R₇, R₈, R₉, R₁₀ die in Formel (II) gegebene Bedeutung haben und Y= CH-OH bedeutet, durch Swern-Oxidation in Dichlormethan bei -60°C als Lösungsmittel zum Keton [Y= C(=O)] der allgemeinen Formel (VII) oxidiert wird und anschließend mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin bei 55°C zu einem Oxim [Y= C(=N)-OH] der allgemeinen Formel (VII) kondensiert wird, in weiterer Folge die Benzoylschutzgruppe an X mit NaOH in THF/H₂O bei 60°C abgespalten wird und X gemäß der Beschreibung für R₄ in Formel (I), derivatisiert wird, wobei die Einführung einer unverzweigten oder verzweigten Alkyl- oder Heteroalkylkette an X durch nukleophile Substitution mithilfe von Natriumhydrid als Base in THF oder DMF bei 60°C erfolgt, wobei die einzuführende Alkyl- oder Heteroalkylkette zuvor mit Tosylat als Abgangsgruppe

aktiviert wird (para-Toluolsulfonsäurechlorid, NaOH, Tetrahydrofuran/Wasser, 5°C) und das dabei entstehende Oxim [Y= C(=N)-OH] der allgemeinen Formel (II) im Anschluss mit Natriumbis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid oder LiAlH₄ in Toluol oder THF bei Raumtemperatur reduziert wird, wobei Amine [Y= CH-NH₂] der allgemeinen Formel (II) entstehen, die anschließend mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin als Lösungsmittel bei Raumtemperatur geschützt werden, wobei eine Zuckerverbindung der allgemeinen Formel (II) [Y= CH-NR₅R₆] entsteht, in welcher R₅/R₆ die in Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa/b)

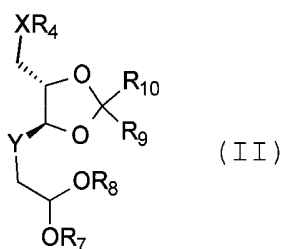


worin X, Y, R₃ und R₄ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, R₁₁ Wasserstoff, Trifluoracetyl (C(=O)CF₃) oder p-Nitrobezoyl [C(=O)PhNO₂] bedeutet und die gewellten Linien jeweils beide möglichen Konfigurationen von -OR₃ und -OR₁₁ in Bezug auf den Grundkörper bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₁₁ jeweils Wasserstoff bedeutet, Y= [CH-NR₅R₆] bedeutet, wobei R₅ Wasserstoff und R₆ TFA bedeutet, X= O bedeutet und R₄ mindestens eine Ethylenglykoleinheit (-O-CH₂-CH₂-O-) enthält.

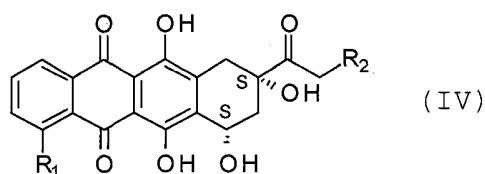
10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₁₁ jeweils p-Nitrobenzoyl bedeutet.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

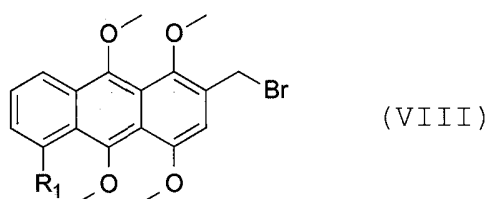


in welcher R_7 und R_8 gleich sind und für Alkyl oder Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen stehen; R_9 und R_{10} eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen; X, Y und R_4 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

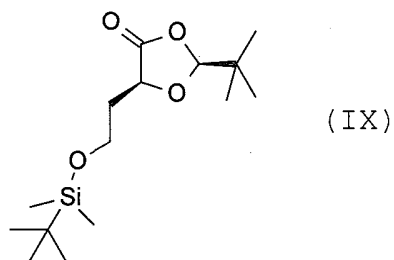
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



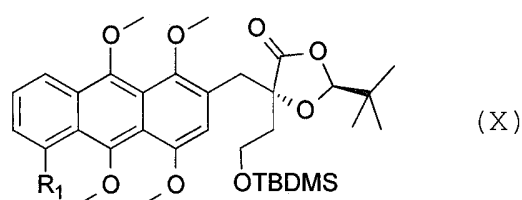
in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat und R_2 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein trizyklisches Bromid der allgemeinen Formel (VIII),



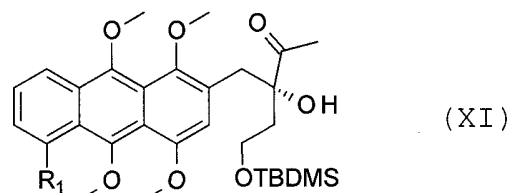
in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, mit einem Synthon der Formel (IX),



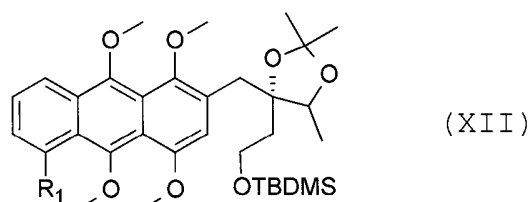
umgesetzt wird, wobei die Verbindung der Formel (IX) zunächst mit einer nicht-nukleophilen Base, wie LDA (Lithiumdiisopropylamid), LiHMDS (Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid) oder KHMDS (Kalium-bis(trimethylsilyl)-amid) in einem polaren aprotischen Lösungsmittel (Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran) bei -76°C deprotoniert wird und die darauffolgende Alkylierung zur Bildung einer enantiomerenreinen Verbindung der allgemeinen Formel (X),



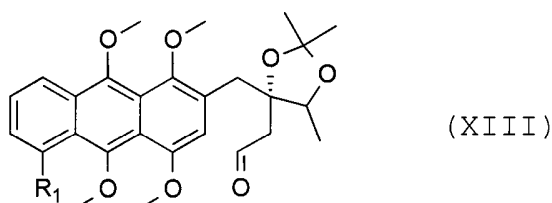
in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, führt, welche mit Methylolithium in Tetrahydrofuran bei -78°C zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI),



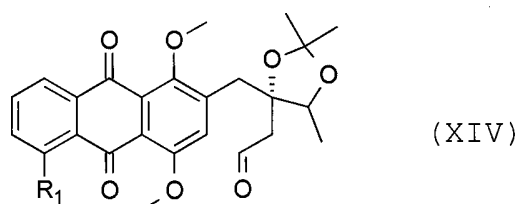
in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird und die Ketogruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (XI) in einer Hydridreduktion mit Natriumborhydrid, in EtOH als Lösungsmittel, bei Raumtemperatur zu einer Hydroxylgruppe reduziert und anschließend zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII),



in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, ketalisiert wird, wobei die Ketalisierung mit Dimethoxypropan und *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton bei Raumtemperatur durchgeführt wird und in weiterer Folge die Silyl-Schutzgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (XII) mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gespalten wird und die dabei freiwerdende Hydroxylgruppe durch eine Swern-Oxidation mit Dichlormethan als Lösungsmittel bei -70°C zu einem Aldehyd der allgemeinen Formel (XIII)

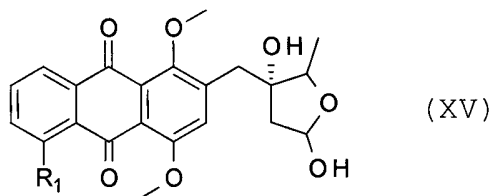


in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, oxidiert wird und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) durch oxidativen Dealkylierung unter Anwendung eines Cersalzes (Cer(IV)-ammoniumnitrat) in Acetonitril bei als Lösungsmittel 2°C zum Anthrachinon-Derivat der allgemeinen Formel (XIV),



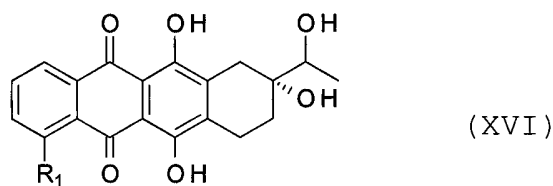
in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird und nach anschließender Abspaltung der restlichen Schutzgruppen (Methoxy und Acetonid) unter sauren Bedingungen mit Lewis-Säuren, wie BBr_3 (Bortribromid), BI_3 (Bortriiodid), BF_3 (Bortrifluorid) oder AlCl_3 (Aluminiumchlorid), vorzugsweise mit

BCl_3 (Bortrichlorid) in DCM bei 2°C , das Halbacetal der allgemeinen Formel (XV),

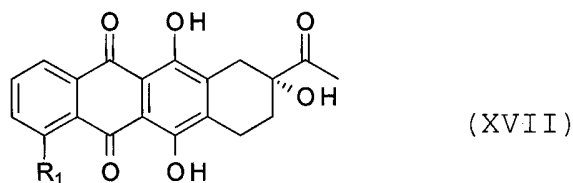


in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

erhalten wird, welches mit Hilfe einer Marschalk Reaktion in Tetrahydrofuran/Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur, zur Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)

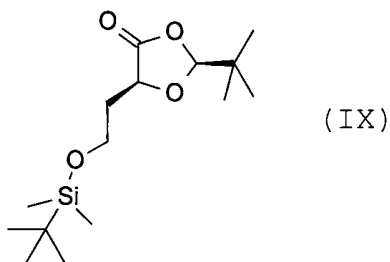


in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, zyklisiert wird und die Seitenketten-Hydroxylgruppe mit Dess-Martin Periodinan in DCM bei Raumtemperatur zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII),

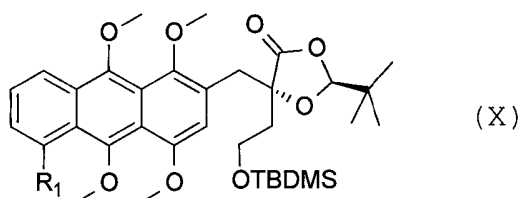


in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat, oxidiert und anschließend mit N-Bromsuccinimid und Azo-bis-(isobutyronitril) in CCl_4 unter Rückfluss hydroxyliert wird, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV), in welcher R_1 die in Formel (I) angegebene Bedeutung hat und R_2 Wasserstoff bedeutet, erhalten wird.

13. Verbindungen der Formel (IX)

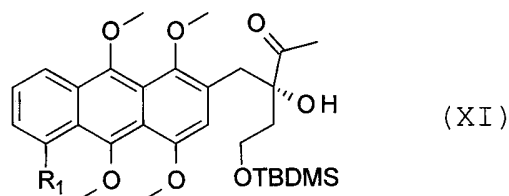


14. Verbindungen der allgemeinen Formel (X),



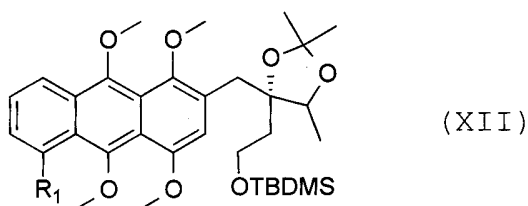
in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),



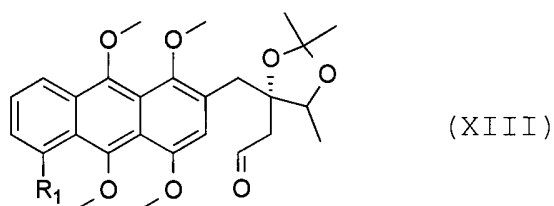
in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),



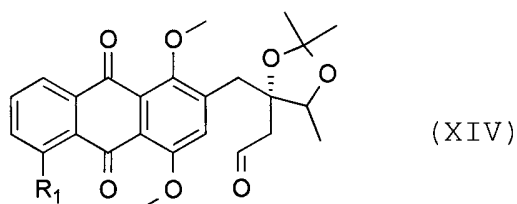
in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),



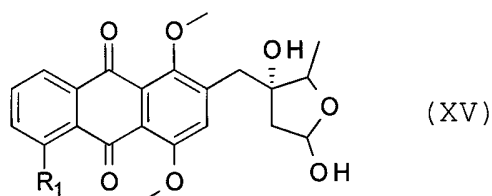
in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV),



in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel (XV),



in welcher R_1 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat.

20. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I alleine oder in Kombination mit andere Wirkstoffen als Arzneimittel.